



TITLE:

急性膵炎における肺水腫の発生機序に関する実験的研究:特に膠質液の投与とエンドトキシンの関与について

AUTHOR(S):

広田, 有

CITATION:

広田, 有. 急性膵炎における肺水腫の発生機序に関する実験的研究:特に膠質液の投与とエンドトキシンの関与について. 日本外科宝函 1991, 60(5): 299-315

ISSUE DATE:

1991-09-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/203811>

RIGHT:

急性膵炎における肺水腫の発生機序に関する実験的研究 —特に膠質液の投与とエンドトキシンの関与について—

三重大学医学部外科学第一講座

広 田 有

(指導：水本龍二教授)

〔原稿受付：平成3年6月13日〕

An Experimental Study on the Pathogenesis of Pulmonary Edema in Acute Pancreatitis, with Special Interest to the Effects of Colloid Infusion and the Role of Endotoxin

TAMOTSU HIROTA

First Department of Surgery, Mie University School of Medicine

This experimental study was undertaken to clarify the role of pancreatic enzymes and endotoxin in the pathogenesis of pulmonary edema in acute pancreatitis, paying special attention to the effects of two different intravenous infusions: lactated Ringer's solution (LR) and Dextran 40 (D₄₀). After acute pancreatitis was induced in dogs by injecting autologous gallbladder bile into the main pancreatic duct, plasma endotoxin levels increased markedly in both the LR and D₄₀ groups, and PaO₂ decreased more significantly in the D₄₀ group. Extravascular lung water (EVLW) increased more significantly in the D₄₀ group than in the LR group, in spite of the fact that colloid-hydrostatic pressure gradient (CHPG) had been maintained more efficiently in the D₄₀ group. Significant correlation between EVLW and plasma endotoxin level was delineated in both groups, but the slope of the regression line in the D₄₀ group was much greater than that of the LR group. Infusion of trypsin and elastase into the pulmonary artery in normal dogs caused moderate elevation of EVLW in the D₄₀ group, but there was no significant alteration in the LR group. The changes of PaO₂, EVLW, and CHPG after infusion of endotoxin were similar to those in the animals with experimental acute pancreatitis. In conclusion, endotoxin appears to play an important role in the pathogenesis of pancreatitis-induced pulmonary edema by causing an increase in pulmonary vascular permeability, and under these circumstances the infusion of large amount of colloid solution promotes the development of pulmonary edema.

Key words: Extravascular lung water, Pancreatic enzymes, Lung vascular permeability, Colloid osmotic pressure, Arterial O₂ tension

索引用語：肺血管外水分量，膵酵素，肺毛細血管透過性，膠質滲透圧，動脈血酸素分圧

Present address: First Department of Surgery, Mie University School of Medicine, 2-chome, Edobashi, Tsu city, Mie, 514, Japan.

はじめに

重症急性肺炎では高率に呼吸不全が認められ、その原因としては phospholipase A₂ (以下 PLA₂) による肺胞 surfactant の障害が注目されているが¹³⁾、肺水腫の発生もまた重要である²¹⁾。一般に急性肺炎における肺水腫の発生には水力学的因子のみならず活性化酵素などの体液性因子による肺毛細血管透過性の亢進が重視されているが¹⁴⁾、近年急性肺炎の発症のみならずその重症化に果たす Endotoxin (以下 Et) の重要性が注目されるようになっており⁹⁾、急性肺炎における肺水腫の発生機序についても Et の関与が注目されるところである。

一方、重症急性肺炎では循環系からの血漿の逸脱が全循環血漿量の40%にも達するといわれており²⁾、大量の補液が必要である。しかし最近、種々の病態下において膠質液の大量投与が肺水腫の発生を助長すると

いわれており、急性肺炎のごとく大量補液が避けられない病態下での投与輸液剤の種類と量についても注意が必要である。

本研究は血中 Et や各種酵素と投与輸液剤の種類並びに量に注目して、急性肺炎における肺障害、特に肺水腫の発生機序を明らかにする目的で行われた。

実験材料ならびに実験方法

体重 15~20 kg の雑種成犬を雌雄の別なく用い、Nembutal (25 mg/kg 体重) の静脈麻酔を行って気管内に挿管し、自発呼吸下で以下の実験を行った。なお右外頸静脈より Swan-Ganz カテーテル (Model 93A-131 7Fr. Edwards 社) を肺動脈内まで挿入し、持続的に肺動脈圧 (PAP) および肺動脈楔入圧 (PWP) をモニターしつつ経時的に心拍出量 (CO) を測定した。また右大腿動脈より腹部大動脈内に Lung Water カテーテル (Model 96-020 5Fr. Edwards 社) を挿入し、さらに

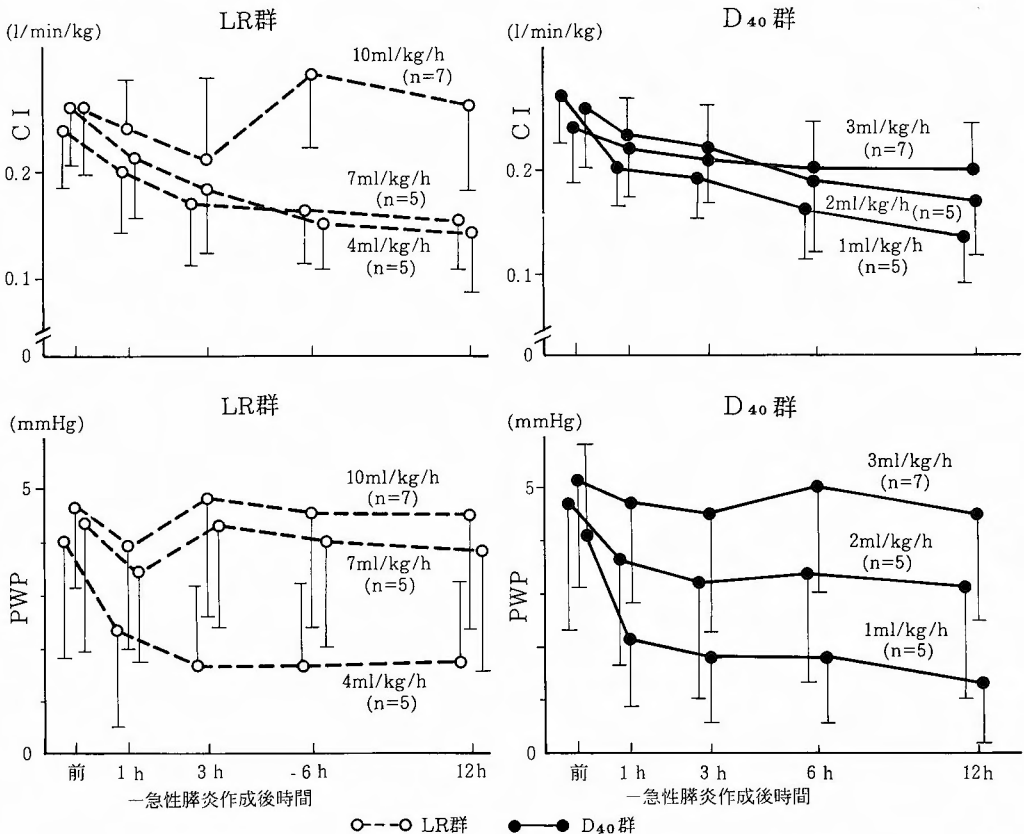


図1 急性肺炎作成後の各輸液量における CI 及び PWP の変動

輸液路として右大腿静脈より 8Fr. のカテーテルを挿入した。

実験 1. 実験的急性肺炎：腹部正中切開で開腹し小腸管を結紮切離した後、大腸管を十二指腸傍で結紮し、それより末梢側でこれを穿刺し自家胆嚢胆汁 0.5 ml/kg 体重を 140 mmHg 以下の圧で注入した後、この部を結紮切離して急性肺炎を作成した。

実験 2. 各種酵素および Et 肺動脈内注入実験：酵素としては trypsin (1350 U/hr), elastase (14.2 U/hr), lipase (2250 IU/hr), PLA₂ (1500 U/hr) を輸液剤に溶解し、Swan-Ganz カテーテルを介して肺動脈内に 12 時間にわたり持続注入した。また Et は (E. coli 0127 b5 lipopolysaccharide Difco 社) 500 μ g/kg を生理的食塩水 100 ml に溶解して、Swan-Ganz カテーテルの中心静脈ラインを介して肺動脈内に 10 分間で点滴静注した。注入に用いた各種酵素および Et の量は注入後 12 時間目の肺動脈血中濃度が実験 1 の実験的急性肺炎の濃度とほぼ同程度となるように設定したもので

ある。

(1) 適正輸液量の検討

実験 1, 2 とともに実験開始直後より実験終了まで電解質液としては Lactated Ringer 液 (LR), 膠質液としては Dextran 40 (D₄₀) をそれぞれ投与し、これら 2 群につき以下の検索を行って比較検討した。本実験に先立ち過小輸液による shock の影響や過剰輸液による肺水腫の助長をさけるために、まず基礎的研究として心係数 (心拍出量/kg 体重, 以下 CI: l/min/kg) および PWP を実験前値と同程度に保つに必要なかつ十分な輸液量を検討した。すなわち実験 1 では LR 群: 4 ml/kg/hr (n=5), 7 ml/kg/hr (n=5), 10 ml/kg/hr (n=7), D₄₀ 群: 1 ml/kg/hr (n=5), 2 ml/kg/hr (n=5), 3 ml/kg/hr (n=7), 実験 2 では LR 群: 2 ml/kg/hr (n=4), 3 ml/kg/hr (n=4), 4 ml/kg/hr (n=6), D₄₀ 群: 0.5 ml/kg/hr (n=4), 1.0 ml/kg/hr (n=4), 1.5 ml/kg/hr (n=6) の各群それぞれ 3 種類の輸液量を投与して 12 時間にわたり検索したところ, CI および PWP の値を

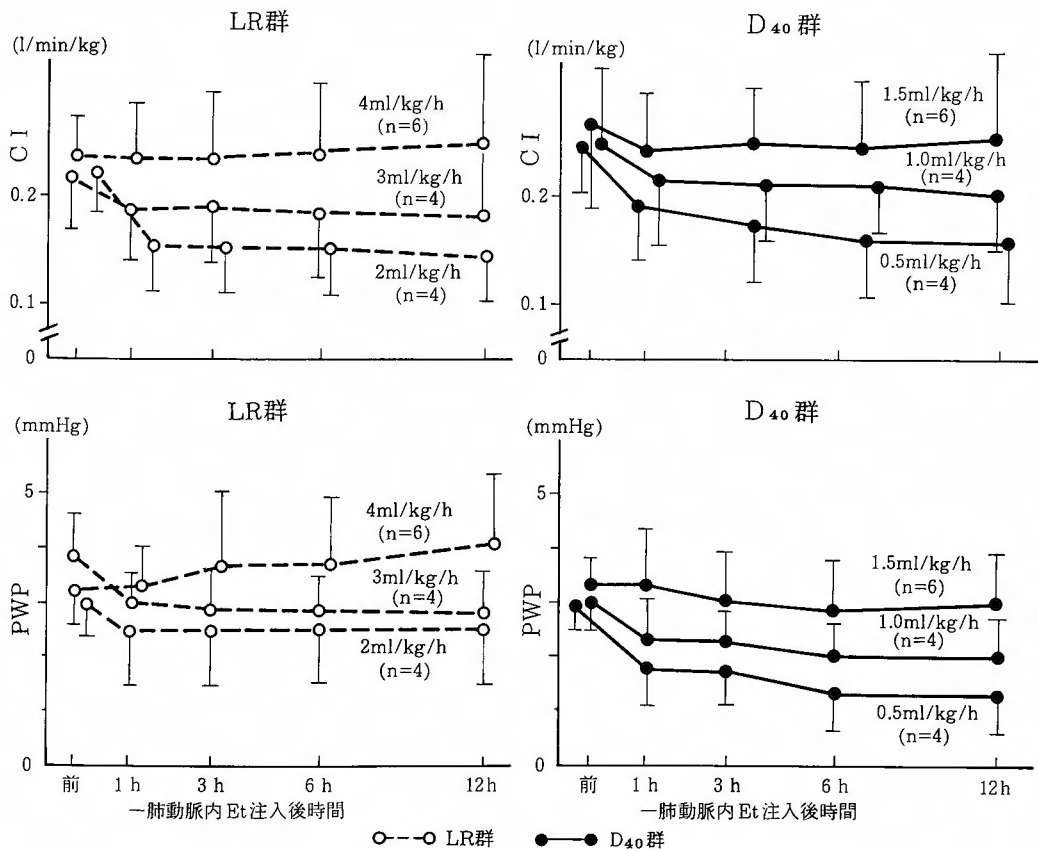


図2 肺動脈内 Endotoxin (Et) 注入後の各輸液量における CI 及び PWP の変動

実験前とほぼ同程度に維持できる輸液量は実験1ではLR群 10 ml/kg/hr, D₄₀群 3 ml/kg/hr (図1), 実験2ではLR群 4 ml/kg/hr, D₄₀群 1.5 ml/kg/hr (図2)であったため, これらを適正輸液量として投与し以下の実験を行った。

(2) 生存時間

実験1ではLR群, D₄₀群各群10頭中肺の組織学的検索のため各4頭を実験開始後12時間目に犠牲剖検したため, この他の各群6頭につき24時間目まで観察して生存時間を判定し, 24時間生存例はこの時点で犠牲剖検した。実験2では実験開始後12時間目に肺を組織学的検索する目的で全例を犠牲剖検した。

(3) 肺血管抵抗の測定

Swan-Ganz カテーテルにより PAP および PWP を経時的に測定し, これらより以下の式¹⁰⁾を用いて肺血管抵抗 (PVR) を算出した。

$$PVR \text{ (dynes. sec. cm}^{-5}\text{)} = 79.92 \times (PAP - PWP) / CO$$

(4) 肺動脈血中各種酵素の測定

経時的に Swan-Ganz カテーテルより肺動脈血を採取して血清を分離し, 以下の如く各種酵素の活性を測定した。amylase は Amylase test A (シオノギ製薬) を用いた blue starch 法, lipase は Lipase Kit S (大日本製薬) を用いて BALB-DTNB 法により測定し,

trypsin 様水解活性は合成基質 α -N-benzoyl-DL-arginine-p-nitroanilide (Aldrich Chemical 社) を用いた Preiser ら¹⁷⁾ の方法に準じて測定した。また PLA₂ 活性は β 位の脂肪酸を ³H で標識した lecithin を基質として用いる radiochemical 法¹⁵⁾ にて測定した。elastase は elastin を基質とした Bagna 法³⁾ により測定したが, 肺動脈血中では活性が測定感度以下であったため, 検討できなかった。

(5) 肺病態の検索

1) 動脈血酸素分圧 (PaO₂)

Automatic pH/Blood Gas Analyzer (Corning 185) を用いて動脈血酸素分圧 (PaO₂) を測定した。

2) 肺血管外水分量 (EVLW)

0°C に冷却した0.05%の Indocyanine Green (ICG) 溶液 10 ml を Swan-Ganz カテーテルより右房内に急速注入し, 同時に Lung Water Computer に接続した Lung Water カテーテルより持続採血し, 熱・色素二重希釈曲線を求め EVLW を測定した。なお計測は3回ずつ行いその平均値を測定結果とした⁹⁾。

3) Colloid Hydrostatic Pressure Gradient (CHPG) の測定: 血漿膠質浸透圧 (Plasma Colloid Osmotic Pressure: PCOP) は Weil Oncometer System 186 (Instrument 社) を用いて測定し,

表1 急性肺炎作成後の肺動脈血中の各種酵素活性および Endotoxin (Et) 値の変動

酵 素 活 性 及 び E t 濃 度		前	肺 炎 作 成 後 時 間			
			1 h	3 h	6 h	12 h
amylase (IU/l)	LR 群 (n=6)	2613±425	5541±1401 ^{***}	5976±1991 ^{***}	6861±2936 ^{***}	7752±3968 ^{***}
	D ₄₀ 群 (n=6)	2204±303	5311±1341 ^{***}	5813±2862 ^{***}	6581±4179 ^{***}	7541±3629 ^{***}
trypsin 様 (U/ml)	LR 群 (n=6)	3.6±1.9	4.2±2.8	4.8±3.0	4.7±3.1	4.5±2.8
	D ₄₀ 群 (n=6)	3.8±1.5	3.9±2.1	4.2±2.5	4.4±2.8	4.1±2.2
lipase (IU/ml)	LR 群 (n=6)	80.4±38.3	411.1±241.5 ^{**}	421.8±204.9 ^{**}	441.2±220.4 ^{**}	501.8±320.6 ^{**}
	D ₄₀ 群 (n=6)	83.1±40.4	431.4±222.1 ^{**}	465.5±261.7 ^{**}	461.9±267.1 ^{**}	499.2±398.9 ^{**}
PLA ₂ (U/ml)	LR 群 (n=6)	6.1±4.0	19.8±11.6 [*]	36.8±12.2 ^{**}	42.9±12.5 ^{***}	32.3±6.6 ^{***}
	D ₄₀ 群 (n=6)	6.7±3.2	21.9±10.2 ^{**}	38.1±14.7 ^{***}	46.9±12.5 ^{***}	34.1±8.3 ^{***}
Et (pg/ml)	LR 群 (n=6)	9.5±2.1	16.8±8.3 [*]	25.8±14.2 ^{**}	45.3±30.4 ^{***}	68.3±45.9 ^{***}
	D ₄₀ 群 (n=6)	9.3±3.0	18.3±9.4 [*]	30.3±17.8 ^{**}	49.1±39.6 ^{***}	77.7±46.1 ^{***}

(elastase は測定感度以下で測定できなかった。)

^{*} p<0.05
^{**} p<0.01
^{***} p<0.001 } vs. 急性肺炎作成前値

$$\text{CHPG} = \text{PCOP} - \text{PWP}$$

の式にて算出した。

(6) 肺動脈血中 Et 値の測定

実験 1, 2 ともに実験開始前後に Obayashi¹⁶⁾ の方法 (Toxicolor test) に従って肺動脈血中の Et 濃度を測定した。すなわちヘパリン採血した肺動脈血を 3000 rpm, 40秒間遠心して多血小板血漿を得た後、過塩素酸にて処理し、さらにそれにカプトガニ血球抽出液と発色合成基質 (Boc-Leu-Gly-Arg-p-NA) との溶解液を加えて反応させ、遊離した p-トロアニン (p-NA) をジアゾ化し、545 nm で吸光度を測定することにより Et 濃度を測定した。

(7) 肺の組織学的検索

実験 1, 2 とも実験開始後12時間目の犠牲剖検例につき、摘出した肺を10%ホルマリン液を用い10~15 cmH₂O で膨らまして固定し、Hematoxylin-Eosin (H.E.) 染色を行って光顕的に観察した。

(8) 統計学的検討

本研究で得られた値は、すべて平均値±標準偏差で表わし、統計学的処理は Student's t-test を用い、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

成 績

実験 1: 実験的急性膵炎

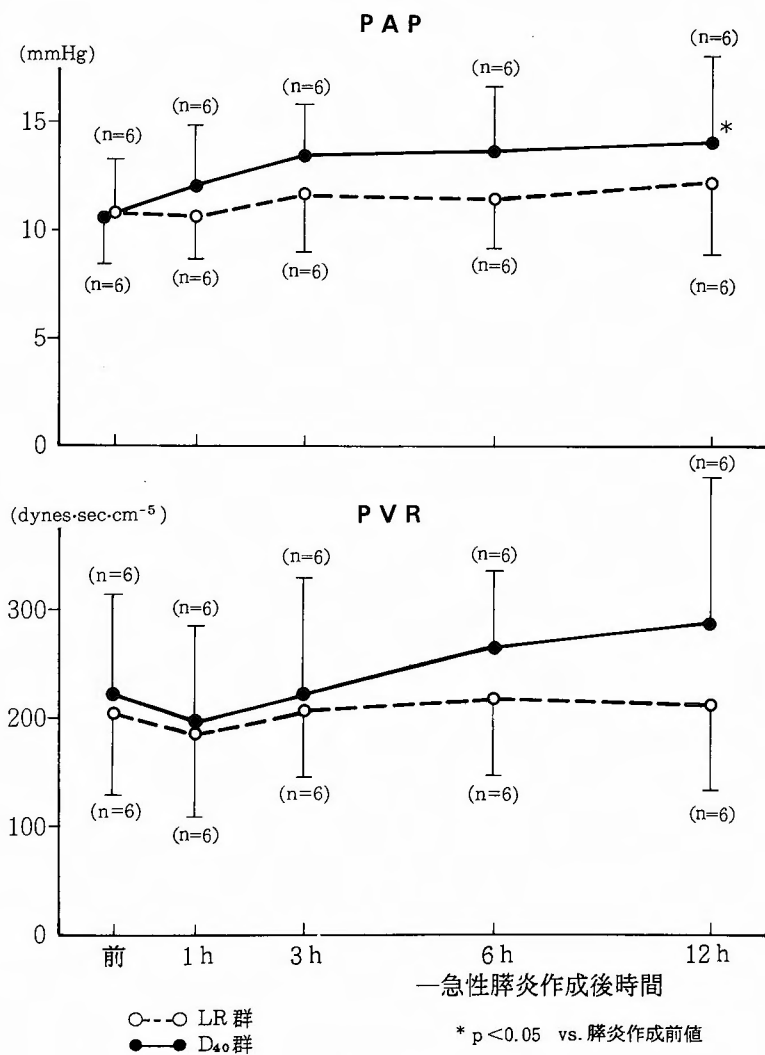


図 3 急性膵炎作成後の PAP, PVR の変動

(1) 生存時間

実験開始後12時間目に犠牲剖検を行った各群4頭を除き、LR 群6頭、D₄₀ 群6頭のすべての犬が肺炎作成後12時間以上生存した。このうち24時間目に犠牲剖検を行ったものは各2頭であり、これらを除くLR 群4頭、D₄₀ 群4頭の平均生存時間は、LR 群16.0±1.6時間、D₄₀ 群17.0±2.6時間であり、両群間に有意差を

認めなかった。従って以下の成績は肺炎作成後12時間目までの検索であり、すべての数値はLR 群6頭、D₄₀ 群6頭のものである。

(2) 肺動脈血中各種酵素活性並びに Et 値の変動
肺動脈血中の amylase 及び lipase 活性はいずれもLR 群、D₄₀ 群とも肺炎作成後1時間目には前値に比し有意の著明な上昇を示し、以後も高値を維持した。

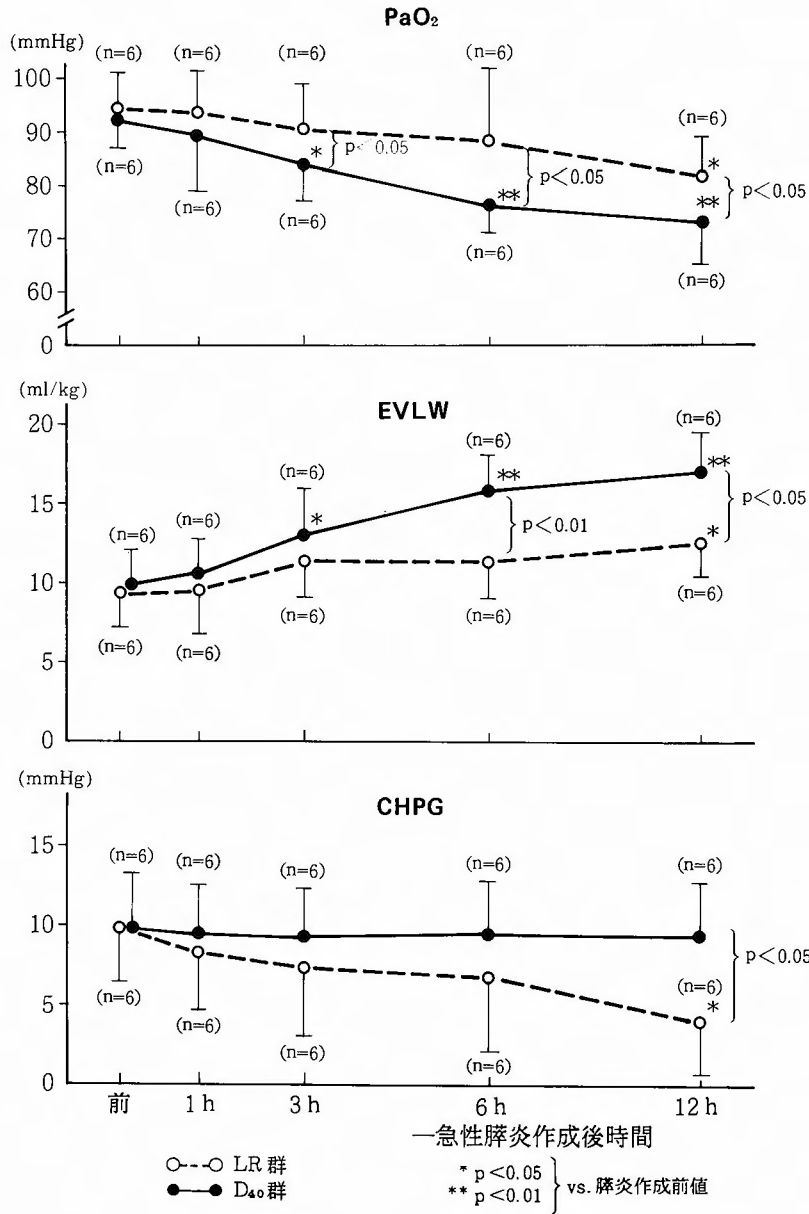


図4 急性肺炎作成後の PaO₂, EVLW, CHPG の変動

PLA₂ 活性 (U/ml) も前値 LR 群 6.1 ± 4.0 , D₄₀ 群 6.7 ± 3.2 に対し肺炎作成後 1 時間目にはそれぞれ 19.8 ± 11.6 , 21.9 ± 10.2 と著明にかつ有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) に上昇し, 6 時間目には LR 群 42.9 ± 12.5 , D₄₀ 群 46.9 ± 12.5 と最高値を示し, 以後低下した. trypsin 様水解活性 (U/ml) の変化をみると前値は LR 群 3.6 ± 1.9 , D₄₀ 群 3.8 ± 1.5 であって, 肺炎作成後 12 時間目でもそれぞれ 4.5 ± 2.8 , 4.1 ± 2.2 といずれも前値に比し有意の変化を示さなかった.

肺動脈血中 Et 濃度 (pg/ml) は前値の LR 群 9.5 ± 2.1 , D₄₀ 群 9.3 ± 3.0 に対し肺炎作成後 6 時間目にはそれぞれ 45.3 ± 30.4 , 49.1 ± 39.6 と有意 (いずれも $p < 0.001$) の上昇を示し, 12 時間目にはそれぞれ 68.3 ± 45.9 , 77.7 ± 46.1 と有意 (いずれも $p < 0.001$) のかつ著明な上昇を示したが両群間では有意差はなかった (表 1).

(3) 肺血管抵抗の変化

PAP (mmHg) は LR 群では前値 10.7 ± 2.6 に対し肺炎作成後 12 時間目には 12.1 ± 3.4 と有意の変化を示さなかったが, D₄₀ 群では前値 10.5 ± 2.0 に対して肺炎作成後 12 時間目には 14.0 ± 3.9 と有意 ($p < 0.05$) に増加した. PVR (dynes. sec. cm⁻⁵) は LR 群では前値 204 ± 79 , D₄₀ 群 220 ± 92 に対し, 肺炎作成後 12 時間目にはそれぞれ 212 ± 80 , 287 ± 135 を示したが有意の変化ではなかった. なお PAP および PVR とも LR 群,

D₄₀ 群との間ではいずれの時間でも有意差は認められなかった (図 3).

(4) 肺病態の検索

1) 動脈血酸素分圧 (PaO₂) の変化

PaO₂ (mmHg) は LR 群では肺炎作成後 6 時間目まではほぼ正常値を維持したが, 12 時間目には 80.7 ± 7.9 と前値 94.3 ± 6.5 に対し有意 ($p < 0.05$) に低値を示した. D₄₀ 群では前値 92.8 ± 5.6 に対し肺炎作成後 3 時間目ですでに 83.6 ± 6.2 と有意 ($p < 0.05$) に低下し, 6 時間目では 75.9 ± 4.9 , 12 時間目には 72.7 ± 6.9 と著明に低下し, かついずれも LR 群に対して有意 (いずれも $p < 0.05$) の低値を示した (図 4).

2) 肺血管外水分量 (EVLW) の変化

EVLW (ml/kg) の変化をみると LR 群では肺炎作成後 6 時間目までは有意の変化を認めなかったが, 12 時間目には 12.5 ± 2.1 と前値 9.2 ± 2.0 に対し有意 ($p < 0.05$) の高値を示した. D₄₀ 群では EVLW は前値 9.7 ± 2.3 に対し肺炎作成後 3 時間目ですでに 12.9 ± 3.2 と有意 ($p < 0.05$) に増加し, 6 および 12 時間目にはそれぞれ 15.7 ± 2.4 , 16.9 ± 2.6 と有意 (いずれも $p < 0.01$) にかつ著明に増加し, 同時期の LR 群の 11.1 ± 2.1 および 12.5 ± 2.1 に対しても有意 ($p < 0.01$, $p < 0.05$) の増加を示した (図 4).

3) CHPG の変化

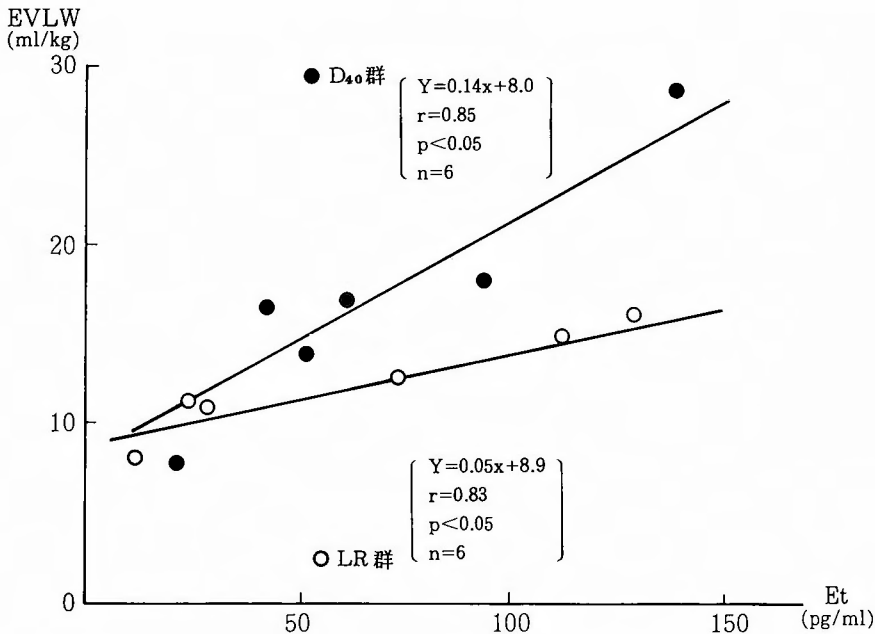


図 5 急性肺炎作成後 12 時間目の肺動脈血中 Endotoxin (Et) 値と EVLW との関係

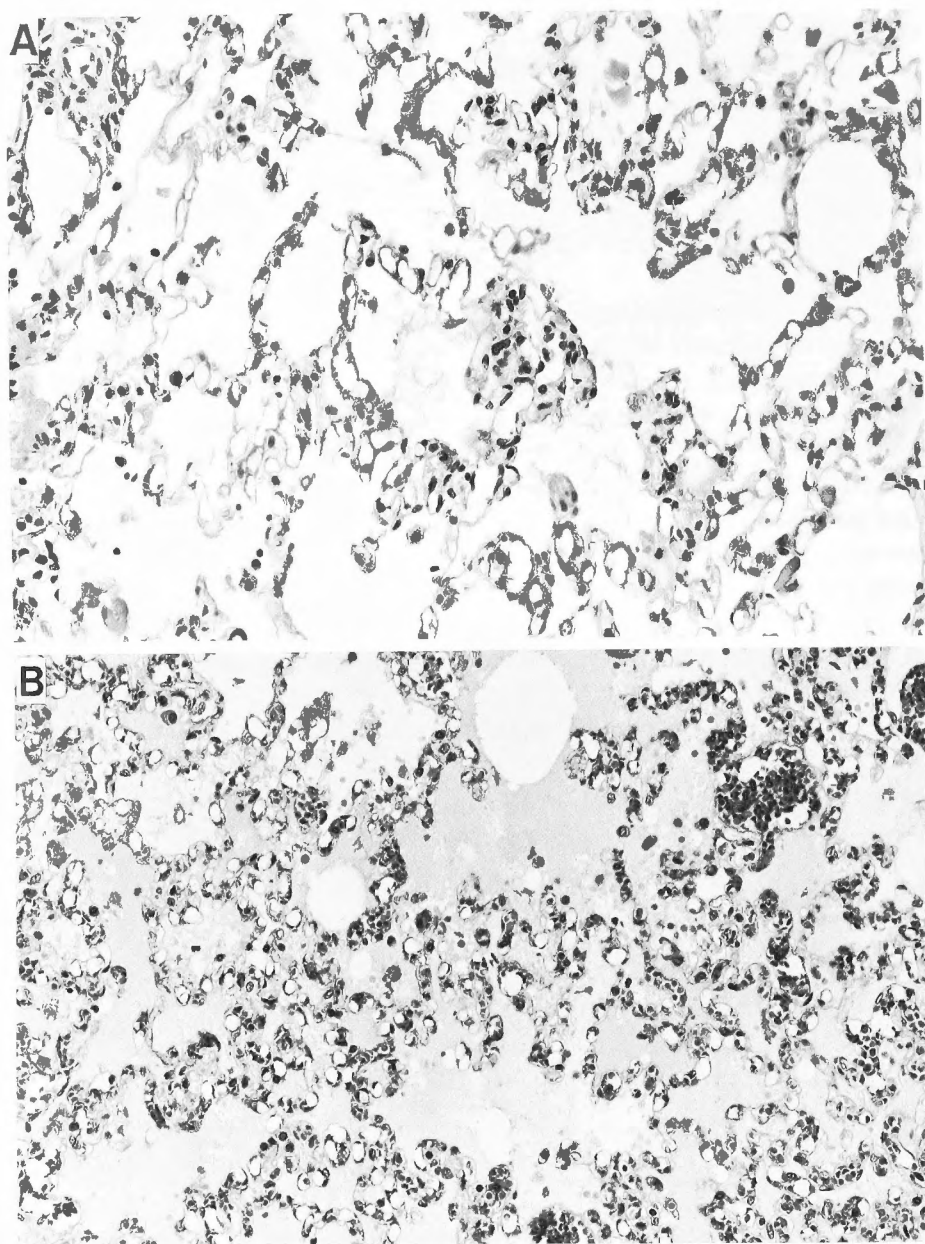


図6 急性膵炎作成後12時間目の肺組織像 (H.E. stain×200)

(A) LR 群：肺胞壁の中等度の浮腫と肺胞内にフィブリンの析出を認める. (EVLW 15.0 ml/kg)

(B) D₄₀ 群：肺胞壁の著明な浮腫と肺胞内に血漿成分の漏出と思われるエオジン好性の液体貯留を認める. (EVLW 28.8 ml/kg)

CHPG (mmHg) は LR 群では膵炎作成後6時間目までは次第に低下したが、有意の変化ではなく、12時間目には 4.1 ± 3.9 と前値 9.8 ± 3.5 に対し有意 ($p < 0.05$)

に低値を示した。一方、D₄₀ 群では12時間目でも 9.7 ± 3.4 と前値 9.6 ± 3.6 との間で有意差はなくほぼ一定の値を維持した (図4)。

表 2 肺動脈内 Endotoxin (Et) 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 注入後の肺動脈血中の各種酵素素活性および Et 値の変動

酵 素 活 性 及 び E t 濃 度		前	Et (500 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 肺動脈内注入後時間			
			1 h	3 h	6 h	12 h
amylase (IU/l)	LR 群 (n=5)	2345 \pm 435	2445 \pm 407	2678 \pm 455	2632 \pm 558	2545 \pm 663
	D40 群 (n=5)	2243 \pm 488	2451 \pm 539	2469 \pm 590	2606 \pm 597	2687 \pm 786
trypsin 様 (U/ml)	LR 群 (n=5)	4.0 \pm 1.7	4.6 \pm 1.8	4.8 \pm 2.0	4.5 \pm 2.2	4.3 \pm 1.9
	D40 群 (n=5)	4.2 \pm 1.7	4.8 \pm 1.9	4.5 \pm 1.5	4.3 \pm 1.6	4.1 \pm 2.0
lipase (IU/ml)	LR 群 (n=5)	87.0 \pm 19.8	100.8 \pm 35.6	99.7 \pm 30.8	103.7 \pm 31.7	106.1 \pm 29.9
	D40 群 (n=5)	90.5 \pm 22.3	104.3 \pm 31.1	103.6 \pm 31.7	98.5 \pm 29.5	102.4 \pm 26.1
PLA ₂ (U/ml)	LR 群 (n=5)	7.2 \pm 2.5	10.1 \pm 3.0	14.8 \pm 3.3 ^{**}	13.5 \pm 2.9 ^{**}	14.5 \pm 4.3 ^{**}
	D40 群 (n=5)	6.5 \pm 1.7	12.3 \pm 3.8 ^{**}	13.0 \pm 2.8 ^{**}	11.9 \pm 2.8 ^{**}	12.7 \pm 4.0 ^{**}
Et (pg/ml)	LR 群 (n=5)	10.5 \pm 3.5	75.1 \pm 30.1 ^{***}	77.5 \pm 42.3 ^{***}	75.0 \pm 35.5 ^{***}	74.4 \pm 29.4 ^{***}
	D40 群 (n=5)	10.8 \pm 4.1	84.2 \pm 32.5 ^{***}	82.3 \pm 34.0 ^{***}	80.8 \pm 30.1 ^{***}	81.8 \pm 27.2 ^{***}

^{**} p<0.01
^{***} p<0.001

vs. 注入前値

表 3 各種酵素素並びに Endotoxin (Et) 肺動脈内注入後の PaO₂ (mmHg) の変動

肺 動 脈 内 注 入		前	肺 動 脈 内 注 入 後 時 間			
			1 h	3 h	6 h	12 h
trypsin (1350U/h)	LR 群 (n=4)	96.1 \pm 4.2	86.7 \pm 12.0	85.4 \pm 10.0	86.2 \pm 12.2	87.4 \pm 12.0
	D40 群 (n=4)	93.0 \pm 5.8	87.8 \pm 8.0	84.1 \pm 12.0	85.1 \pm 11.4	86.2 \pm 11.4
elastase (14.2U/h)	LR 群 (n=4)	92.5 \pm 3.0	90.4 \pm 8.8	87.3 \pm 13.8	84.6 \pm 14.0	85.1 \pm 16.2
	D40 群 (n=4)	92.9 \pm 7.2	90.2 \pm 4.0	87.4 \pm 13.0	85.5 \pm 14.9	84.9 \pm 16.0
lipase (2250IU/h)	LR 群 (n=4)	92.9 \pm 3.6	94.9 \pm 1.6	93.5 \pm 10.2	89.4 \pm 7.6	86.2 \pm 13.6
	D40 群 (n=4)	94.8 \pm 2.4	89.1 \pm 7.0	89.2 \pm 10.8	87.8 \pm 5.8	87.7 \pm 7.8
PLA ₂ (1500U/h)	LR 群 (n=3)	93.1 \pm 6.6	88.2 \pm 8.3	85.1 \pm 6.3	75.4 \pm 9.3 [*]	67.4 \pm 7.2 ^{**}
	D40 群 (n=3)	91.3 \pm 6.0	84.5 \pm 7.4	83.6 \pm 5.9	78.0 \pm 6.1 [*]	70.7 \pm 8.8 [*]
Et (500 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	LR 群 (n=5)	92.8 \pm 10.3	90.2 \pm 7.2	87.1 \pm 5.2	85.3 \pm 7.8	81.1 \pm 5.2 [*]
	D40 群 (n=5)	89.1 \pm 7.4	85.1 \pm 8.0	82.3 \pm 8.0	78.0 \pm 8.2 [*]	71.3 \pm 7.6 ^{**}

^{*} p<0.05
^{**} p<0.01

両群間で p<0.05

(5) 肺動脈血中 Et 値と EVLW との相関

肺炎作成後12時間目の EVLW と肺動脈血中 Et 濃度との関係を見ると, LR 群では $r=0.83$ ($p<0.05$), D_{40} 群では $r=0.85$ ($p<0.05$) と両群とも有意の正の相関を示し, かつその回帰直線の係数は LR 群が0.05であったのに対し D_{40} 群では0.14と2.8倍を示した. すなわち両群とも肺動脈血中 Et 値の上昇につれ EVLW が増加したが, その増加の割合は D_{40} 群で著名であった(図

5).

(6) 肺の組織学的検索

肺炎作成後12時間目の犠牲剖検例について肺の組織学的変化をみると, LR 群では肺胞壁の中等度の浮腫と肺胞内にフィブリンの析出をみとめ, D_{40} 群ではこれらの変化がさらに著明であって, かつ肺胞内に血漿成分の漏出と思われるエオジン好性の液体貯留が認められた(図6).

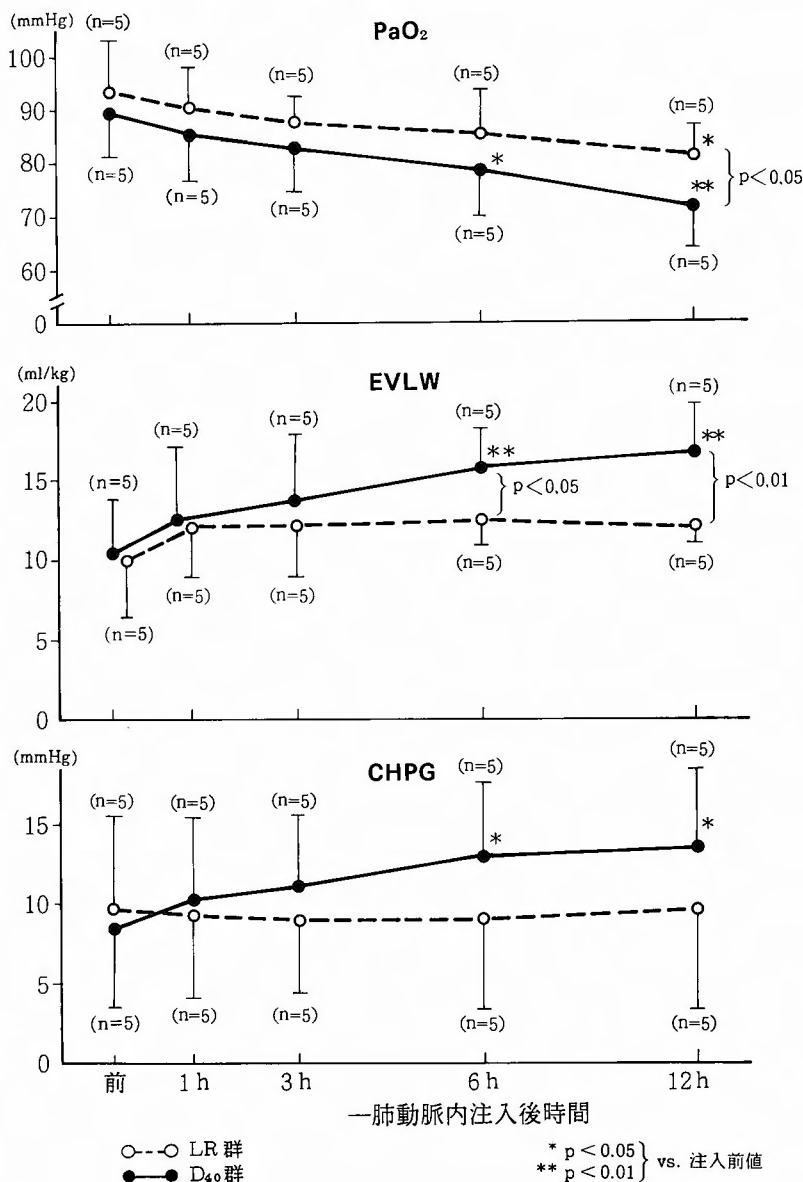


図7 肺動脈内 Endotoxin (Et) 注入後の PaO₂, EVLW, CHPG の変動

表 4 各種膵酵素並びに Endotoxin (Et) 肺動脈内注入後の EVLW (ml/kg) の変動

肺動脈内注入		前	肺動脈内注入後時間			
			1 h	3 h	6 h	12 h
trypsin (1350U/h)	LR 群 (n=4)	8.9±2.6	8.6±2.2	9.1±2.6	10.0±2.8	11.9±3.4
	D40 群 (n=4)	9.3±2.4	9.8±3.6	10.2±3.8	11.5±3.6	13.1±2.8*
elastase (14.2U/h)	LR 群 (n=4)	9.9±3.0	10.1±2.8	11.1±3.4	11.5±4.2	11.6±3.8
	D40 群 (n=4)	9.2±1.8	10.8±1.2	11.4±3.0	11.8±4.4	12.8±2.6*
lipase (2250IU/h)	LR 群 (n=4)	9.3±1.0	8.9±1.0	9.3±1.6	10.7±1.4	10.6±1.2
	D40 群 (n=4)	9.0±4.0	10.0±4.4	10.6±4.2	10.5±4.2	10.2±5.6
PLA ₂ (1500U/h)	LR 群 (n=3)	9.4±1.9	10.1±2.2	10.3±2.9	10.4±2.9	10.3±2.7
	D40 群 (n=3)	9.6±3.0	9.4±2.8	9.8±3.5	10.0±3.6	10.1±3.8
Et (500 µg/kg)	LR 群 (n=5)	10.0±3.4	11.9±2.9	12.0±3.0	12.4±1.5	12.0±1.1
	D40 群 (n=5)	10.5±3.1	12.1±5.0	13.8±3.8	15.7±2.5**†	16.7±2.8**†##

* p<0.05 } vs. 注入前値
 ** p<0.01 }

両群間で p<0.05

両群間で p<0.01

† p<0.05 vs. trypsin, elastase 注入の D40 群 12 時間目

表 5 各種膵酵素並びに Endotoxin (Et) 肺動脈内注入後の CHPG (mmHg) の変動

肺動脈内注入		前	肺動脈内注入後時間			
			1 h	3 h	6 h	12 h
trypsin (1350U/h)	LR 群 (n=4)	9.4±4.1	8.9±4.3	9.1±4.2	8.9±3.7	9.0±4.0
	D40 群 (n=4)	9.3±2.7	10.1±3.0	11.3±3.4	13.0±3.9	14.5±4.0*
elastase (14.2U/h)	LR 群 (n=4)	9.1±5.0	9.2±4.2	9.0±4.1	8.9±3.2	8.8±3.3
	D40 群 (n=4)	9.1±3.0	9.3±4.3	11.5±4.4	13.2±4.9	15.1±3.9*
lipase (2250IU/h)	LR 群 (n=4)	9.3±3.5	9.3±3.6	9.4±3.2	9.2±3.5	9.0±3.1
	D40 群 (n=4)	8.3±3.1	9.0±3.8	10.3±3.9	12.0±4.1	13.9±3.6*
PLA ₂ (1500U/h)	LR 群 (n=3)	8.4±3.9	8.7±4.1	9.2±3.8	8.9±4.3	9.3±4.4
	D40 群 (n=3)	8.0±3.0	9.6±3.6	11.5±4.0	12.1±4.3	14.4±4.0*
Et (500 µg/kg)	LR 群 (n=5)	9.7±5.8	9.3±5.3	9.1±4.8	8.9±5.3	9.6±6.0
	D40 群 (n=5)	8.3±5.1	10.2±5.0	11.0±4.5	13.0±4.5*	13.3±4.6*

* p<0.05 vs. 注入前値

実験2: 各種酵素および Et 注入実験

(1) 生存時間

trypsin 注入 (1350 U/hr, 各4頭), lipase 注入 (2250 U/hr, 各4頭), PLA₂ 注入 (1500 U/hr, 各3頭), Et 注入 (500 μ g/kg/10 min, 各5頭) のいずれの実験群においても LR 群, D₄₀ 群ともに全例12時間生存したが, 肺組織採取のために全例12時間目に犠牲剖検した。

(2) 肺動脈血中各種酵素並びに Et 値の変化

肺動脈内各種酵素や Et の注入後12時間目における肺動脈血中のそれぞれの値をみると, trypsin 注入 (1350 U/hr) 後の trypsin 様水解活性 (U/ml) は LR 群 (n=4) 4.2 ± 2.0 , D₄₀ 群 (n=4) 4.0 ± 2.0 , lipase (2250 IU/hr) 注入後の lipase 活性 (IU/ml) は LR 群 (n=4) 711.3 ± 382.6 , D₄₀ 群 (n=4) 752.4 ± 246.2 , PLA₂ (1500 U/hr) 注入後の PLA₂ 活性 (U/ml) は LR 群 (n=3) 47.7 ± 15.7 , D₄₀ 群 (n=3) 45.8 ± 18.6 , また Et (500 μ g/kg/10 min) 注入後の Et 濃度 (pg/ml) は LR 群 (n=5) 74.4 ± 29.4 , D₄₀ 群 (n=5) 81.8 ± 27.2 と trypsin 様水解活性が実験1と同じ値を示した他は, 実験1の実験的急性肺炎の12時間目の値よりいずれもやや高値ではあったが, 実験1との間で有意差はなくほぼ同程度の値を示した。なお Et の注入では肺動脈血中の amylase や trypsin 様活性及び lipase 活性の有意の上昇

は認められなかったが, PLA₂ 活性は前値 LR 群 7.2 ± 2.5 , D₄₀ 群 6.5 ± 1.7 に対し, Et 注入後3時間目にはそれぞれ 14.8 ± 3.3 , 13.0 ± 2.8 と有意 (いずれも $p < 0.01$) に増加し, 以後も高値を維持した (表2)。

(3) 肺血管抵抗の変化

各種酵素及び Et の肺動脈内注入では PAP 及び PVR は LR 群, D₄₀ 群ともに有意の変動を示さなかった。

(4) 肺病態の検索

1) 動脈血酸素分圧 (PaO₂) の変化

PaO₂ (mmHg) の変化をみると trypsin 注入群 (1350 U/hr, 各4頭), elastase 注入群 (14.2 U/hr, 各4頭), lipase 注入群 (2250 IU/hr, 各4頭) では有意の変化を認めなかったが, PLA₂ 注入群 (1500 U/hr, 各3頭) では前値 LR 群 93.1 ± 6.6 , D₄₀ 群 91.3 ± 6.0 に対して注入後6時間目にはそれぞれ 75.4 ± 9.3 , 78.0 ± 6.1 と有意 (いずれも $p < 0.05$) に低下し, 12時間目にはそれぞれ 67.4 ± 7.2 , 70.7 ± 8.8 と有意 ($p < 0.01$, $p < 0.05$) にかつ著明に低下した (表3)。Et 注入群 (各5頭) では LR 群では前値 92.8 ± 10.3 に対して Et 注入後6時間目までは有意の変化を示さず, 12時間目では 81.1 ± 5.2 と有意 ($p < 0.05$) の低下を示したが, D₄₀ 群では前値 89.1 ± 7.4 に対し Et 注入後6時間目には 78.0 ± 8.2 と有意 ($p < 0.05$) に低下し, 12時間

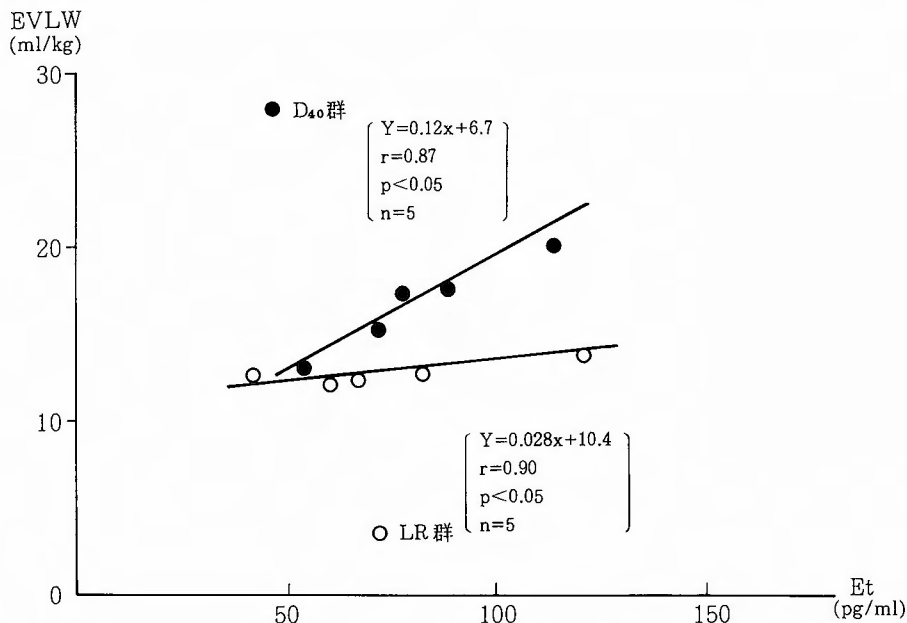


図8 Endotoxin (Et) 500 μ g/kg 肺動脈注入後12時間目の肺動脈血中 Et 値と EVLW との関係

目には 71.3 ± 7.6 と前値および LR 群に対しても有意 ($p < 0.01$, $p < 0.05$) に低値を示した (表 3, 図 7).

2) 肺血管外水分量 (EVLW) の変化

EVLW (ml/kg) の変化をみると, trypsin 注入群 (1350 U/hr, 各 4 頭) では LR 群では前値 8.9 ± 2.6 に対し, 注入後12時間目では 11.9 ± 3.4 と増加したが有

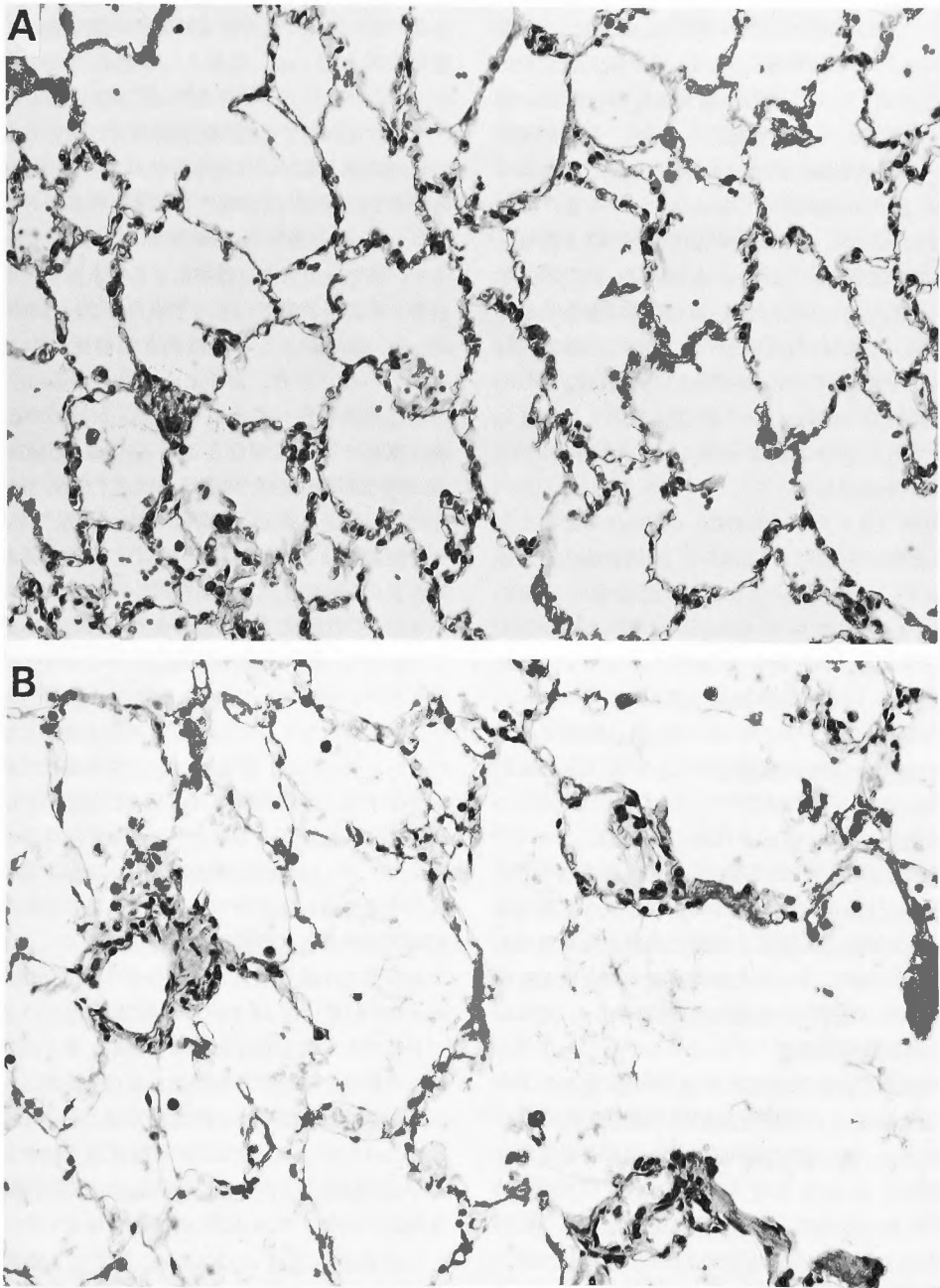


図 9 Endotoxin 肺動脈内注入後12時間目の肺組織像 (H.E. stain $\times 200$)

(A) LR 群: ほとんど正常な肺組織 (EVLW 12.0 ml/kg)

(B) D₄₀ 群: 肺胞内へのフィブリンの析出と中等度の肺胞壁の浮腫を認める. (EVLW 20.5 ml/kg)

意の変化ではなく、 D_{40} 群では前値 9.3 ± 2.4 に対し注入後12時間目では 13.1 ± 2.8 と有意 ($p < 0.05$) の増加を認めた。elastase 注入群 (14.2 U/hr , 各4頭) においても LR 群では前値 9.9 ± 3.0 より注入後12時間目には 11.6 ± 3.8 と増加したが有意の変化ではなく、 D_{40} 群では前値 9.2 ± 1.8 より注入後12時間目には 12.8 ± 2.6 と有意 ($p < 0.05$) の増加を示した。lipase 注入群 (2250 IU/hr , 各4頭) および PLA_2 注入群 (1500 U/hr , 各3頭) では EVLW の増加は認められなかった(表4)。

Et 注入群 (各5頭) では LR 群では前値 10.0 ± 3.4 に対し Et 注入後12時間目でも 12.0 ± 1.1 と有意の増加を示さなかったが、 D_{40} 群では前値 10.5 ± 3.1 に対し6および12時間目にはそれぞれ 15.7 ± 2.5 , 16.7 ± 2.8 と前値 (いずれも $p < 0.01$) および LR 群に対しても有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) の高値を示し (図7), 特に12時間目の値は trypsin や elastase 注入における D_{40} 群のそれぞれ12時間目の値の 13.1 ± 2.8 , 12.8 ± 2.6 と比べても有意 (いずれも $p < 0.05$) に高値を示した (表4)。

3) CHPG の変化

Et 注入群 (各5頭) の CHPG (mmHg) の変化をみると LR 群では前値 9.7 ± 5.8 に対し Et 注入後12時間目でも 9.6 ± 6.0 と変化がなく、 D_{40} 群では前値 8.3 ± 5.1 に対し6および12時間目にはそれぞれ 13.0 ± 4.5 , 13.3 ± 4.6 と有意 (いずれも $p < 0.05$) に高値を示した (表5, 図7)。なお各種膵酵素の注入でも CHPG は LR 群では著変なく、 D_{40} 群では注入後12時間目にそれぞれ有意 ($p < 0.05$) の高値を示し、Et 注入とほぼ同様の傾向を示した (表5)。

(5) 肺動脈血中 Et 値と EVLW との相関

肺動脈内 Et 注入後12時間目の Et 値と EVLW との関係をみると LR 群では $r = 0.90$ ($p < 0.05$), D_{40} 群では $r = 0.87$ ($p < 0.05$) と実験1と同様に両群とも有意の正の相関が認められ、またその回帰直線の勾配は LR 群の 0.028 に対し D_{40} 群では 0.12 と 4.3 倍を示した (図8)。

(6) 肺の組織学的検索

各種膵酵素の肺動脈内注入では PLA_2 注入により LR 群、 D_{40} 群ともに著明な肺胞壁の肥厚と無気肺が認められたが、他の膵酵素の注入では両群とも著明な変化を認めなかった。一方、肺動脈内 Et 注入後12時間目の肺組織の変化をみると、実験1と同様に LR 群では肺胞壁に軽度の浮腫を認めたのみであったが、 D_{40} 群では肺胞壁に中等度以上の浮腫が認められ、さらに肺胞内にはフィブリンの析出も認められたが、その程度は実験1に比し軽度であった (図9)。

考 察

重症急性膵炎における肺障害、特に肺水腫の発生機序としては過剰輸液などによる水力学的な機序よりも種々の体液性因子による肺毛細血管透過性の亢進が注目されている¹⁹⁾。急性膵炎時の肺毛細血管透過性の亢進の原因としては、従来より trypsin, elastase などの protease が注目されてきた⁵⁾。その作用機序としては肺血管内皮に対する直接障害作用や、凝固系を介した血管内凝固、あるいは補体系やカリクレイン・キニン系を介した血管内皮障害作用が考えられており、実験的に trypsin や elastase を肺動脈内に注入することにより、肺毛細血管内皮障害による肺水腫を発生してることが証明されている。しかるにこれらの実験では trypsin, elastase とも非生理的な高濃度のものが用いられている。一方、血中には多量の trypsin inhibitor が存在し急性膵炎時にはこれら protease の血中活性値は極めて低いことなどから protease の肺障害作用については疑問を持つものも少なくない。また近年急性膵炎の発症、進展および重症化の過程で Et の果たす役割が注目されており、Et による肺毛細血管内皮障害を介した肺水腫の発生機序も指摘されている。

一方、急性膵炎では多量の血漿が血管外へ逸脱することから²⁾、発生早期の膠質液投与の必要性が指摘されており、特に Dextran 60 の投与は膵の局所血流量をよく維持して生存率を向上させると報告しているものもある¹²⁾。しかし出血性ショックの場合には膠質液を投与すると電解質液のみの投与に比し EVLW を増加させ肺水腫を助長するという報告がみられ¹⁰⁾、急性膵炎のごとく肺毛細血管透過性の亢進が存在する病態下での膠質液の大量投与は EVLW をさらに増加させ肺障害を助長する可能性が考えられる。

本研究では膠質液として低分子デキストラン (Dextran 40) を用いており、その膠質浸透圧は血漿の4～5倍であって著明な血漿増加作用を有し、電解質液のみの投与とは必要な輸液量が異なるものと考えられた。そこで急性膵炎における肺水腫の発生機序と膠質液投与の影響を検討するため、まず基礎的検討事項として適正輸液量を決定し、過剰輸液の影響を除いた後、両群間で肺機能や EVLW の変化を検索した。その結果急性膵炎作成後 PaO_2 は D_{40} 群では LR 群に比し有意に低下した。一方、EVLW と CHPG の変化をみると、CHPG は D_{40} 群では前値を維持したのに対し LR 群では漸次低下したが、EVLW は両群とも漸

次増加し、LR 群では肺炎作成後12時間目で始めて前値に対し有意の上昇を示したにすぎなかったが、D₄₀ 群では肺炎作成後6時間目の早期からすでに有意の上昇を示し、かつLR 群に比し増加の程度はより著明であった。

一般に毛細血管から間質への水分出納は Starling の法則¹⁹⁾ で説明されているが、これを肺毛細血管床にあてはめてみると下記の式で表わすことができる。

$$F = K [(PCP - P_{th}) - (COP_{cap} - COP_i)]$$

F: 肺血管床における水分出納, K: 肺毛細血管透過性, PCP: 肺毛細血管圧, COP_{cap}: 肺毛細血管内の膠質滲透圧, COP_i: 肺間質液の膠質滲透圧, P_{th}: 胸腔内圧

本実験においては自発呼吸という条件下であり胸腔内圧 P_{th} は一定と考えられる。また生体において PCP を測定するのは極めて困難であるため、一般には PWP が PCP として代用されることが多い。しかし Dawson ら⁹⁾ は正常の肺循環動態下では PWP は PCP をよく反映するが、肺動脈あるいは肺静脈の血管収縮を惹起せしめ肺血管抵抗 (PVR) を上昇させると PCP は PWP よりはるかに高値になると報告している。本実験では PVR は実験1, 2ともに有意の増加を示さなかったことから、PCP は PWP におきかえることができるものと考えられるので、上の式は以下のごとく簡略化できる。

$$F = K [COP_i - (COP_{cap} - PWP)] \\ = K (COP_i - CHPG)$$

従って本実験において F の増加すなわち EVLW の増加をきたす因子としては K の亢進, COP_i の上昇あるいは CHPG の低下が考えられる。

肺毛細血管内皮細胞は正常では 30~45 Å の小孔を有しており、電解質液は自由に通過できるが膠質液は自由に通過できないことから、正常状態では膠質液の投与により CHPG は高値に保たれ、かつ COP_i は上昇せず、EVLW の増加はおこらないものと考えられる。しかし肺毛細血管内皮の障害が存在する場合には小孔の径は増大し、膠質に対する透過性が亢進するため、投与された膠質液が間質内に逸脱し、その結果 COP_i の増加を招き、たとえ血中の CHPG が良好に維持されていても EVLW の増加をきたすものと考えられる。

しかし実際には生体の肺水分出納を考える場合、Starling の法則のみでは不十分であり、さらに肺血管外に逸脱した水分の排出路を考える必要がある。肺の

間質には豊富なリンパ管が存在し、これらが間質に逸脱した水分の排出路として重要な役割を果たしている。またリンパ管を介した液体の排出速度は肺間質内の蛋白などの膠質量により大きく影響され、間質の膠質滲透圧が高くなるほど逆に間質液のリンパ管への排出速度は遅延し肺間質内の液体貯留を来すことが明らかにされている⁹⁾。最近 Staub²⁰⁾ は羊を用い Lactated Ringer 液、血漿および高濃度アルブミンを投与して各種輸液剤の肺胞からの排泄速度を比較検討したところ高濃度アルブミンの除去が最も遅延したと報告している。

本研究で実験的急性肺炎における EVLW および血中 CHPG の推移をみると、D₄₀ 群では CHPG は肺炎作成後もほぼ一定に保たれていたのにもかかわらず EVLW は著明に増加し、一方、LR 群では CHPG は肺炎作成後漸次低下したが、EVLW の増加は D₄₀ 群に比し軽度であった。以上の成績を Starling の法則のみならず肺間質液の排出機序にあてはめて考えてみると、急性肺炎では肺毛細血管透過性が亢進しており、D₄₀ 群では投与された膠質液が肺胞内および肺間質に漏出し、COP_i の上昇を招いて EVLW が増加し、さらに COP_i の持続的な高値は間質内水分の排出をも遅延させて、EVLW の増加を一層増強したものと考えられる。一方、LR 群では輸液量が D₄₀ 群の約3倍と多く肺胞内および肺間質内への水分漏出は増加するものと考えられるが、逆に COP_i は低下するため肺間質内への水分漏出は速やかに排泄されて EVLW の増加は軽度に留まったものと考えられた。

そこで本研究では急性肺炎における肺毛細血管透過性を亢進させる因子の一つとして Et に注目した。すなわち重症肺炎では発症早期より高率に Et 血症を合併することが知られており、その原因として腸管の mucosal barrier の障害がおこって腸内の細菌や toxin に対する透過性がたかまり、bacterial translocation が促進されて Et 血症が惹起されるものと考えられ⁷⁾、また Et 血症は肺毛細血管透過性を亢進させることが指摘されている^{11,22)}。本研究において急性肺炎作成後12時間目の肺動脈血中 Et 値は EVLW との間で有意の正の相関を示し、その回帰直線の勾配は D₄₀ 群では LR 群に対して2.8倍を示した。すなわち Et 値の高いものほど肺毛細血管透過性が亢進しており、さらにこのような状態では膠質液の大量投与により EVLW の増加が増強するものと考えられた。

急性膵炎における肺水腫発生に対する Et および各種膵酵素の役割をさらに詳細に検索する目的で、本研究では実験的急性膵炎犬で肺動脈血中にみられたのとはほぼ同程度の値となるように肺動脈内に Et および各種膵酵素を注入して検索した。まず膵酵素の注入では、CHPG は LR 群では有意の変動を認めなかったが、D₄₀ 群ではいずれの膵酵素注入群でも前値に比し有意に増加した。一方、trypsin や elastase の注入では PaO₂ は LR 群、D₄₀ 群ともほとんど低下しなかったが、EVLW はいずれも D₄₀ 群で有意に増加した。lipase の注入では両群とも PaO₂、EVLW に著変を認めず、PLA₂ の注入では両群とも PaO₂ は有意に低下したが EVLW はともに増加しなかった。すなわち PLA₂ による PaO₂ の低下は EVLW の増加によるものではなく、教室の苔原¹³⁾が既に報告した如く肺胞 surfactant の障害による肺胞換気の障害が原因と考えられた。一方、trypsin や elastase などの protease の注入では D₄₀ 群では EVLW が有意の増加を示したことから、protease の注入でも膠質液の投与により EVLW が有意に増加するものと考えられた。

Et の注入では CHPG は LR 群に比し D₄₀ 群で有意に上昇し、EVLW は D₄₀ 群の方が有意に増加し、さらに肺動脈血中 Et 値と EVLW の関係をみると有意の正の相関を認め、特に D₄₀ 群では LR 群よりも Et の増加に対する EVLW の増加が著しかった。すなわち実験的急性膵炎犬にみられたのとはほぼ同程度の肺動脈血中 Et 濃度で肺毛細血管透過性は亢進するものと考えられ、これに膠質液を投与すると EVLW は著明に増加した。しかし Et 注入実験におけるこれらの変化は実験的急性膵炎犬よりも軽度であったことから、急性膵炎における肺毛細血管障害には Et のみならず trypsin, elastase などの protease も関与しているものと考えられた。

結 語

雑種成犬を用いて急性膵炎を作成し、あるいは肺動脈内へ Et および各種膵酵素を注入し、投与輸液の種類により LR 群、D₄₀ 群の2群にわけ、それぞれの適正輸液量を用いて肺水腫の発生機序を検討した。

実験1. 実験的急性膵炎: LR 群では CHPG は有意に低下し、EVLW の有意の増加と PaO₂ の低下を示した。D₄₀ 群では CHPG は正常値を維持したが EVLW は有意に増加し、PaO₂ は有意に低下し、かつ LR 群に比して EVLW は有意に高値をとり、PaO

₂ は有意に低値を示して重篤な肺機能障害を示した。また EVLW と肺動脈血中 Et との間には有意の正の相関が認められ、特に D₄₀ 群では LR 群に比し Et 値の上昇に対する EVLW の増加が著しかった。

実験2. 各種膵酵素および Et の肺動脈内注入実験: trypsin や elastase の注入により D₄₀ 群では CHPG や EVLW は有意に増加したが、PaO₂ には有意の変化はなく、LR 群でいずれも有意の変動を示さなかった。Et の注入により D₄₀ 群では CHPG や EVLW は有意に増加し、PaO₂ は有意に低下し、かつ LR 群に比して EVLW は有意に高値をとり、PaO₂ は有意に低値を示した。また両群とも血中 Et 値と EVLW との間には有意の正の相関が認められたが、実験1とはほぼ同様に D₄₀ 群では LR 群に比し Et 値の上昇に対する EVLW の増加が著しかった。

以上、急性膵炎では Et や protease などの作用による肺血管透過性の亢進が示唆され、かかる病態下においては膠質液の大量投与が肺水腫を発生し助長するものと考えられた。

稿を終わるにあたり御指導、御校閲を賜った水本龍二教授に深甚なる謝意を表するとともに、終始御指導をいただいた伊佐地秀司博士はじめ第一外科研究室の諸先生に感謝いたします。なお本論文の要旨は第72回日本消化器病学会総会において発表した。

文 献

- 1) 阿部哲夫, 鬼頭文彦, 神明紘一郎, 他: 急性膵炎とエンドトキシン. 肝胆膵 12: 563-572, 1986.
- 2) Anderson MC, Schoenfeld FB, Iams WB, et al: Circulatory changes in acute pancreatitis. Surg Clin North Am 47: 127-140, 1967.
- 3) Bagna I: Isolation and crystallisation of elastase for the pancreas of cattle. Acta Physiol Acad Sci Hung 3: 317-325, 1952.
- 4) Brigham KL, Bowers RE, Hynes J: Increased sheep lung vascular permeability caused by Escherichia coli endotoxin. Circ Res 45: 292-297, 1979.
- 5) Cohler LF, Saba TM, Lewis EP: Lung vascular injury with protease infusion. Ann Surg 202: 240-247, 1985.
- 6) Dawson CA, Bronikowski TA, Linehan JH, et al: On the estimation of pulmonary capillary pressure from arterial occlusion. Am Rev Respir Dis 140: 1228-1236, 1989.

- 7) Deith EA, Winterton J, Berg R: Effect of starvation, malnutrition, and trauma on the gastrointestinal tract flora and bacterial translocation. *Arch Surg* 122: 1019-1024, 1987.
- 8) Harms BA, Pahl AC, Radosevich BS, et al: The effects of hypoproteinemia and volume expansion on lung and soft tissue transvascular fluid filtration. *Surgery* 105: 605-614, 1989.
- 9) 東口高志: 肺水腫の発生機序からみた肝切除後の適正輸液組成並びに輸液量の実験的研究. 日外会誌 88: 1632-1643, 1987.
- 10) Holcroft JW, Turkey DD: Extravascular lung water following hemorrhagic shock in the baboon: Comparison between resuscitation with Ringer's lactate and plasmanate. *Ann Surg* 180: 408-417, 1974.
- 11) Jacobs ER, Bone RC: Mediators of septic lung injury. *Med Clin North Am* 67: 701-715, 1983.
- 12) Klar E, Herfarth C, Messmer K: Therapeutic effect of isovolemic hemodilution with Dextran 60 on the impairment of pancreatic microcirculation in acute biliary pancreatitis. *Ann Surg* 211: 346-353, 1990.
- 13) 荅原 登: 急性膵炎における肺障害の発生機序に関する実験的研究—特に膵性 Phospholipase A₂ の関与について—. 膵臓 2: 9-20, 1987.
- 14) Malik AB: Pulmonary edema after pancreatitis: role of humoral factors. *Circ Shock* 10: 71-80, 1983.
- 15) 水本龍二, 伊佐地秀司, 佐藤芳邦, 他: Phospholipase A₂ 活性の新測定法とその応用—急性膵炎並びに肝胆道疾患における膵性 Phospholipase A₂ の意義—. 肝胆膵 11: 439-447, 1985.
- 16) Obayashi T: Addition of perchloric acid to blood samples for colorimetric limulus test using chromogenic substrate: Comparison with conventional procedures and clinical applications. *J Lab Clin Med* 104: 321-330, 1984.
- 17) Preiser H, Schmitz J, Maestracci D, et al: Modification of an assay for trypsin and its application for the estimation of enteropeptidase. *Clin Chim Acta* 59: 165-175, 1975.
- 18) Schrijen FV, Henriquez A, Carton D, et al: Pulmonary vascular resistance rises with lung volume on exercise in obstructed airflow disease. *Clin Physiol* 9: 143-150, 1989.
- 19) Starling JH: On the absorption of fluid from the connective tissue space. *J Physiol* 19: 312-326, 1896.
- 20) Staub NC: New concepts about the pathophysiology of pulmonary edema. *J Thorac Imag* 3: 8-14, 1988.
- 21) Warshaw AL, Lesser PB, Rie M: The pathogenesis of pulmonary edema in acute pancreatitis. *Ann Surg* 182: 505-510, 1975.
- 22) Wong C, Flynn J, Demlings RH: Role of oxygen radicals in endotoxin-induced lung injury. *Arch Surg* 119: 77-82, 1984.